

## プリオン病サーベイランス：登録状況と結果(1999年4月～2009年9月)

研究分担者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究協力者：定金 敦子 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究分担者：山田 正仁 金沢大学大学院医学研究科脳老化・神経病態学(神経内科)

研究代表者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学(神経内科)

### 研究要旨

1999年4月より実施されているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の状況を明らかにした。2008年9月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は1305例である。患者は1年間に100-130例報告されている。全登録患者の内訳は、弧発型CJD1010例(77%)、変異型CJD1例、硬膜移植歴を有するCJD75例(6%)、家族性CJD169例(13%)、分類未決定のCJD3例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病43例(3%)、致死性家族性不眠症3例であった。また、これまでに確認されている硬膜移植歴を有するCJD患者138例についても検討を行った。対象者の83%が1983-87年に硬膜移植を受け、移植から発病までの期間の平均は147月であった。近年の報告患者数は減少傾向ではあるものの、本研究結果からは今後もdCJDの患者が発生することが予想された。

### A. 研究目的

CJDサーベイランスのデータを用いて我が国のプリオン病の疫学像を明らかにする。

### B. 研究方法

特定疾患治療研究事業申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、平成11年度より、本人の同意(不可能な場合には家族の同意)が得られたプリオン病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」(以下、「研究班」という。)に送付され、プリオン病および遅発性ウイルス感染症の研究に活用されることとなった。研究班ではクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を設置し、その中で全国を10ブロックに分けて神経内科、精神科などの専門医

をサーベイランス委員として配置し、さらに各都道府県の神経難病専門医の協力を得て、臨床調査個人票で情報が得られた患者について訪問調査を行っている。また、平成18年度からは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)に基づいて届け出られた全症例についても、同意のもとで調査対象とするようになった。また、調査を行ううちにサーベイランス委員や神経難病専門医が察知した症例についても同様に調査している。さらに、サーベイランスの一環として全国の臨床医からプリオン病が疑われる患者について、患者(あるいは家族)の同意の下にプリオン蛋白遺伝子検索の依頼が東北大学に、脳脊髄液マーカー検索の依頼が長崎大学に寄せられるが、この情報も調査に活用している。なお、以上の調査はいずれも患者(あるいは家族)の同意が得られた場合にの

み実施している。

サーベイランス委員は定期的開催される研究班のサーベイランス委員会(以下、「サーベイランス委員会」という)で訪問調査結果を報告し、委員会ではこの報告をもとに個々の患者について、診断の確実性、原因〔孤発例・家族性・硬膜移植例など〕などの評価を行っている。さらに以上のような手続きを経て登録された患者について、死亡例を除いて定期的に受診医療機関に調査票を送付し、その後の状況を追跡している。

今回のクロイツフェルト・ヤコブ病等委員会(以下、「委員会」という)では、これまで登録されてきたデータに加え、平成 21 年 9 月 3 日までにサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

### C. 研究結果

1999 年 4 月 1 日から 2009 年 9 月末日までに研究班事務局では臨床調査個人票や本サーベイランスを進めていく中で判明してきた 2325 件(重複例を含む)の情報を得ている。このうち 2009 年 9 月 3 日現在までに合計 1305 人がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録されている。

表 1 に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では 2006 年が 152 例で最も多く、次いで 2007 年(147 例)、2005 年(141 例)となっている。2000 年以降はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数(1999 年:112 人、2000 年:113 人、2001 年:123 人、2002 年:134 人、2003 年:142 人、2004 年 165 人、2005 年:154 人、2006 年:173 人、2007 年:167 人)との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表 2 に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも 70 歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。40~70 歳代で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告

患者数を人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

表 3 に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例 1305 例のうち孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(以下、「sCJD」という。)が 1010 例(77%)、感染性クロイツフェルト・ヤコブ病は 1 例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)を除いてすべて硬膜移植歴を有し(以下、「dCJD」という。)75 例(6%)である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(以下、「fCJD」という。)が 169 例(13%、このうち 162 例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。4 例は家族で変異が観察されているが本人は未検索、3 例は変異を認めていないがクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例である)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(以下、「GSS」という。)が 43 例(3%)、致死性家族性不眠症(以下、「FFI」という。)が 3 例であった。また CJD は確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中で分類未定例が 1 例、硬膜移植歴の確認中の者が 3 例存在する。全患者で見ると 70 歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢も 66.9 歳であった。dCJD 及び GSS は発病時年齢の平均が 50 歳代で、低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表 4 に、発病から症状出現までの期間を表 5 に示す。

プリオン蛋白遺伝子検索は 935 例で実施されており、このうち 14 例を除く 921 例で結果が判明していた。921 例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは 211 例で、主な変異はコドン 102 が 35 例、同 105 が 5 例、同 178 が 4 例(fCJD が 1 例、FFI が 3 例)、同 180 が 88 例、同 200 が 36 例、同 203 が 2 例、同 208 が 1 例、同 232 が 32 例、180+232 が 1 例、insertion が 3 例であった。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認めら

れているために診断がついた症例などもあり、ここの結果と表 2 は必ずしも一致していない。また、sCJD とされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

追跡調査を含めて既に 1011 人の死亡が確認されている。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表 6 に示す。sCJD は全期間の平均が 1 年強(16.0 か月)だが dCJD ではやや長い傾向が観察された。GSS は長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

診断は表 7 に示すとおりである。また病態別剖検率は表 8 に示すとおりで、全体では 20%であるが、dCJD や fCJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者がおり、このような症例に対しては情報収集を続けており、今後診断の確実度が上がることが期待される。

これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有する CJD 症例(dCJD)は表 3 に示すように合計 75 名である。この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計 138 例が登録されている。今回新たに 3 例が確認された。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表 9 に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表 10 に示すように多くの患者が硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植から CJD 発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は 147 か月(標準偏差: 66 か月)である。患者の発病年の分布を図 1 に、移植から発病までの期間の分布を図 2 に示す。なお、硬膜の処理法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している 1993 年の移植例(1 例)を除き、処理法変更以前の

硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。この他に硬膜移植の可能性のある症例が 10 例あり、現在情報収集中である。なお、研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼しており、平成 21 年 9 月末日現在、確認されたすべての症例で主治医(あるいは医療機関)から患者(あるいは家族)へ「硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病である」ことが説明されていることが確認されている。

#### D. 考察

2002 年以降目立っている報告患者数と人口動態統計による死亡数との乖離については、サーベイランス委員会への報告の漏れや遅れなど、調査の悉皆性を脅かす要因が存在している可能性があり、今後検討していく必要がある。また、診断の確実性を向上させるためには、臨床医や行政と一体となった剖検が積極的に行われるシステムを構築しなければならない。現在は厚生労働省による各都道府県を通じた剖検の援助策が開始されている。1987 年以降死体乾燥硬膜に水酸化ナトリウムの処理が行われるようになり、1997 年に死体乾燥硬膜の使用が禁止された。このような我が国での死体乾燥硬膜をめぐる状況と、これまでの調査から得られた硬膜移植から発病までの期間の知見を合わせて考えると、今後も dCJD の患者が発生することが予測される。

#### E. 結論

1999 年 4 月から 2009 年 9 月までの CJD サーベイランスにより 1305 例のプリオン病が報告された。このうち vCJD は 1 例であった。dCJD はサーベイランス以前の調査を含めて 138 例が確認された。1997 年に死体乾燥硬膜の使用が禁止されて 10 年以上が経過しているが、今後も患者が出現することが本研究からうかがわれた。

[参考文献]

Nakamura Y, Uehara R, Watanabe M, Sadakane A, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger L. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts - Japan, 1978-2008. MMWR. 57: 1152-54, 2008

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2009/4/1~2010/3/31 発表)

1. 論文発表

1) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Medical 1999-2008. Emerging Infectious Diseases 15(2): 265-271, 2009

2. 学会発表

1) Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiologic features of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Japan: results from 10-year surveillance. The Joint Scientific Meeting of the International Epidemiological Association Western Pacific Region and the Japan Epidemiological Association (越谷、2010.1.10). Journal of Epidemiology 2010 ; 20(Suppl 1) : S321.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 患者の性・発病年の分布

|     | 男     | 女                | 計                |                    |
|-----|-------|------------------|------------------|--------------------|
| 発病年 | -1995 | 7 ( 1 )          | 12 ( 2 )         | 19 ( 1 )           |
|     | 1996  | 3 ( 1 )          | 5 ( 1 )          | 8 ( 1 )            |
|     | 1997  | 7 ( 1 )          | 24 ( 3 )         | 31 ( 2 )           |
|     | 1998  | 22 ( 4 )         | 34 ( 5 )         | 56 ( 4 )           |
|     | 1999  | 31 ( 6 )         | 54 ( 7 )         | 85 ( 7 )           |
|     | 2000  | 46 ( 8 )         | 56 ( 7 )         | 102 ( 8 )          |
|     | 2001  | 54 ( 10 )        | 61 ( 8 )         | 115 ( 9 )          |
|     | 2002  | 45 ( 8 )         | 48 ( 6 )         | 93 ( 7 )           |
|     | 2003  | 44 ( 8 )         | 65 ( 9 )         | 109 ( 8 )          |
|     | 2004  | 55 ( 10 )        | 66 ( 9 )         | 121 ( 9 )          |
|     | 2005  | 64 ( 12 )        | 77 ( 10 )        | 141 ( 11 )         |
|     | 2006  | 52 ( 9 )         | 100 ( 13 )       | 152 ( 12 )         |
|     | 2007  | 70 ( 13 )        | 77 ( 10 )        | 147 ( 11 )         |
|     | 2008  | 47 ( 8 )         | 66 ( 9 )         | 113 ( 9 )          |
|     | 2009  | 7 ( 1 )          | 5 ( 1 )          | 12 1               |
|     | 不明    |                  | 1 ( 0 )          | 1 ( 0 )            |
|     | 計     | 554 ( 100 , 42 ) | 751 ( 100 , 58 ) | 1305 ( 100 , 100 ) |

注)括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)  
発病年不詳が1人おり、現在調査中である。

表2. 性・年齢別人口あたりの患者数

| 年齢(歳) | 男          |            |                          | 女          |            |                          | 人口10万人対患者数の性比<br>(男/女)<br>(a/b) |
|-------|------------|------------|--------------------------|------------|------------|--------------------------|---------------------------------|
|       | 患者数<br>(人) | 人口<br>(千人) | 人口10万人対<br>患者数(人)<br>(a) | 患者数<br>(人) | 人口<br>(千人) | 人口10万人対<br>患者数(人)<br>(b) |                                 |
| -39   | 17         | 27839      | 0.061                    | 17         | 27924      | 0.061                    | 1.00                            |
| 40-49 | 20         | 7897       | 0.253                    | 30         | 7913       | 0.379                    | 0.67                            |
| 50-59 | 95         | 9590       | 0.991                    | 114        | 9834       | 1.159                    | 0.85                            |
| 60-69 | 185        | 7950       | 2.327                    | 229        | 8559       | 2.676                    | 0.87                            |
| 70-79 | 187        | 5555       | 3.366                    | 277        | 6885       | 4.023                    | 0.84                            |
| 80-   | 50         | 2138       | 2.339                    | 83         | 4510       | 1.840                    | 1.27                            |

注)人口は2005年の国勢調査結果  
年齢不詳が1人おり、現在調査中である。

表3. 患者の性・発病時年齢分布[病態別]

|         | 全患者          | 孤発性<br>CJD <sup>1)</sup> | 変異型<br>CJD | 硬膜移植<br>歴のある<br>CJD | 遺伝性プリオン病                 |            |      | 分類<br>未定の<br>CJD <sup>3)</sup> |
|---------|--------------|--------------------------|------------|---------------------|--------------------------|------------|------|--------------------------------|
|         |              |                          |            |                     | 家族性<br>CJD <sup>2)</sup> | GSS        | FFI  |                                |
| 性       |              |                          |            |                     |                          |            |      |                                |
| 男       | 554 ( 42 )   | 424 ( 42 )               | 1          | 29 ( 39 )           | 75 ( 44 )                | 20 ( 47 )  | 2    | 3                              |
| 女       | 751 ( 58 )   | 586 ( 58 )               |            | 46 ( 61 )           | 94 ( 56 )                | 23 ( 53 )  | 1    | 1                              |
| 年齢(歳)   |              |                          |            |                     |                          |            |      |                                |
| 10-19   | 3            |                          |            | 2 ( 3 )             | 1 ( 1 )                  |            |      |                                |
| 20-29   | 8 ( 1 )      |                          |            | 5 ( 7 )             | 1 ( 1 )                  | 2 ( 5 )    |      |                                |
| 30-39   | 23 ( 2 )     | 9 ( 1 )                  |            | 6 ( 8 )             | 1 ( 1 )                  | 7 ( 16 )   |      |                                |
| 40-49   | 50 ( 4 )     | 29 ( 3 )                 | 1          | 5 ( 7 )             | 8 ( 5 )                  | 5 ( 12 )   | 1    | 1                              |
| 50-59   | 209 ( 16 )   | 149 ( 15 )               |            | 19 ( 25 )           | 20 ( 12 )                | 19 ( 44 )  | 2    |                                |
| 60-69   | 414 ( 32 )   | 344 ( 34 )               |            | 23 ( 31 )           | 40 ( 24 )                | 7 ( 16 )   |      |                                |
| 70-79   | 464 ( 36 )   | 374 ( 37 )               |            | 14 ( 19 )           | 70 ( 41 )                | 3 ( 7 )    |      | 3                              |
| 80-89   | 127 ( 10 )   | 99 ( 10 )                |            | 1 ( 1 )             | 27 ( 16 )                |            |      |                                |
| 91-99   | 6            | 5                        |            |                     | 1                        |            |      |                                |
| 不明      | 1            | 1                        |            |                     |                          |            |      |                                |
| 計       | 1305 ( 100 ) | 1010 ( 100 )             | 1          | 75 ( 100 )          | 169 ( 100 )              | 43 ( 100 ) | 3    | 4                              |
|         | 1305 ( 100 ) | 1010 ( 77 )              | 1          | 75 ( 6 )            | 169 ( 13 )               | 43 ( 3 )   | 3    | 4                              |
| 平均(歳)   | 66.9         | 68.0                     |            | 56.9                | 69.0                     | 52.4       | 52.3 |                                |
| 標準偏差(歳) | 11.3         | 9.7                      |            | 16.1                | 12.2                     | 12.6       | 5.7  |                                |
| 最年長(歳)  | 94           | 94                       |            | 80                  | 93                       | 75         | 57   |                                |
| 最年少(歳)  | 15           | 32                       |            | 15                  | 15                       | 22         | 45   |                                |

- 注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。  
 2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
 3)硬膜移植歴の有無を調査中が3例、プリオン蛋白遺伝子検索中が1例ある。  
 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)



表 4. 主要症候・検査所見の出現頻度

|              | 全患者          | 孤発性<br>CJD <sup>1)</sup> | 硬膜移植<br>歴のある<br>CJD | 家族性<br>CJD <sup>2)</sup> | GSS        |
|--------------|--------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|------------|
| 進行性          | 1297 ( 99 )  | 1006 ( 100 )             | 74 ( 99 )           | 166 ( 98 )               | 43 ( 100 ) |
| ミオクローヌス      | 1101 ( 84 )  | 914 ( 90 )               | 63 ( 84 )           | 106 ( 63 )               | 12 ( 28 )  |
| 進行性痴呆又は意識障害  | 1277 ( 98 )  | 1002 ( 99 )              | 73 ( 97 )           | 163 ( 96 )               | 31 ( 72 )  |
| 錐体路症状        | 828 ( 63 )   | 660 ( 65 )               | 53 ( 71 )           | 90 ( 53 )                | 21 ( 49 )  |
| 錐体外路症状       | 784 ( 60 )   | 623 ( 62 )               | 48 ( 64 )           | 91 ( 54 )                | 19 ( 44 )  |
| 小脳症状         | 670 ( 51 )   | 500 ( 50 )               | 58 ( 77 )           | 74 ( 44 )                | 32 ( 74 )  |
| 視覚異常         | 479 ( 37 )   | 411 ( 41 )               | 32 ( 43 )           | 31 ( 18 )                | 3 ( 7 )    |
| 精神症状         | 780 ( 60 )   | 617 ( 61 )               | 44 ( 59 )           | 95 ( 56 )                | 20 ( 47 )  |
| 無動・無言状態      | 1095 ( 84 )  | 888 ( 88 )               | 64 ( 85 )           | 117 ( 69 )               | 22 ( 51 )  |
| 脳波: PSD      | 1017 ( 78 )  | 886 ( 88 )               | 48 ( 64 )           | 72 ( 43 )                | 7 ( 16 )   |
| 脳波: 基礎律動の徐波化 | 1083 ( 83 )  | 869 ( 86 )               | 60 ( 80 )           | 130 ( 77 )               | 18 ( 42 )  |
| MRI: 脳萎縮     | 892 ( 68 )   | 706 ( 70 )               | 51 ( 68 )           | 100 ( 59 )               | 28 ( 65 )  |
| MRI: 高信号     | 996 ( 76 )   | 796 ( 79 )               | 40 ( 53 )           | 144 ( 85 )               | 12 ( 28 )  |
| 計            | 1305 ( 100 ) | 1010 ( 100 )             | 75 ( 100 )          | 169 ( 100 )              | 43 ( 100 ) |

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
括弧内は%。

表 5. 発病から主要症候出現までの期間[平均と標準偏差, 月]

|             | 全患者          | 孤発性<br>CJD <sup>1)</sup> | 硬膜移植<br>歴のある<br>CJD | 家族性<br>CJD <sup>2)</sup> | GSS           |
|-------------|--------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------|
| ミオクローヌス     | 3.2 ( 4.3 )  | 2.9 ( 4.1 )              | 3.2 ( 3.0 )         | 4.2 ( 4.8 )              | 12.9 ( 8.7 )  |
| 進行性痴呆又は意識障害 | 1.4 ( 4.7 )  | 1.1 ( 4.4 )              | 1.9 ( 2.4 )         | 1.1 ( 1.9 )              | 13.4 ( 12.9 ) |
| 錐体路症状       | 3.1 ( 4.9 )  | 2.6 ( 3.3 )              | 3.6 ( 3.3 )         | 3.5 ( 6.7 )              | 19.2 ( 15.3 ) |
| 錐体外路症状      | 3.0 ( 4.8 )  | 2.6 ( 3.5 )              | 4.0 ( 3.9 )         | 3.6 ( 5.9 )              | 14.8 ( 16.5 ) |
| 小脳症状        | 1.6 ( 3.2 )  | 1.6 ( 2.7 )              | 1.1 ( 2.0 )         | 2.5 ( 6.0 )              | 0.9 ( 3.2 )   |
| 視覚異常        | 1.3 ( 2.6 )  | 1.3 ( 2.5 )              | 2.0 ( 3.1 )         | 1.4 ( 1.8 )              |               |
| 精神症状        | 1.7 ( 4.7 )  | 1.4 ( 2.8 )              | 1.4 ( 2.0 )         | 1.4 ( 2.2 )              | 17.4 ( 23.0 ) |
| 無動・無言状態     | 5.4 ( 10.1 ) | 4.4 ( 7.9 )              | 5.3 ( 4.0 )         | 7.3 ( 8.9 )              | 37.3 ( 37.9 ) |

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
括弧内は標準偏差

表 6. 死亡者の発病から死亡までの期間

| 発病から死亡までの期間(月) | 全患者          | 孤発性<br>CJD <sup>1)</sup> | 硬膜移植<br>歴のある<br>CJD | 家族性<br>CJD <sup>2)</sup> | GSS        |
|----------------|--------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|------------|
| 0-11           | 467 ( 46 )   | 386 ( 48 )               | 26 ( 38 )           | 52 ( 45 )                | 1 ( 5 )    |
| 12-23          | 308 ( 30 )   | 240 ( 30 )               | 28 ( 41 )           | 36 ( 31 )                | 2 ( 9 )    |
| 24-35          | 142 ( 14 )   | 118 ( 15 )               | 7 ( 10 )            | 15 ( 13 )                | 2 ( 9 )    |
| 36-47          | 41 ( 4 )     | 24 ( 3 )                 | 5 ( 7 )             | 6 ( 5 )                  | 5 ( 23 )   |
| 48-59          | 21 ( 2 )     | 14 ( 2 )                 | 1 ( 1 )             | 5 ( 4 )                  | 1 ( 5 )    |
| 60-            | 25 ( 2 )     | 10 ( 1 )                 | 2 ( 3 )             | 2 ( 2 )                  | 11 ( 50 )  |
| 不明             | 7 ( 1 )      | 7 ( 1 )                  |                     |                          |            |
| 合計             | 1011 ( 100 ) | 799 ( 100 )              | 69 ( 100 )          | 116 ( 100 )              | 22 ( 100 ) |
| 平均(月)          | 16.0         | 14.0                     | 19.5                | 18.4                     | 64.3       |
| 標準偏差(月)        | 16.5         | 13.4                     | 15.9                | 17.6                     | 34.7       |
| 最大(月)          | 143          | 126                      | 99                  | 143                      | 126        |
| 最小(月)          | 1            | 1                        | 2                   | 2                        | 10         |

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表 7. 診断分類

|      | 確実例        | ほぼ確実例      | 疑い例       | 合計           |
|------|------------|------------|-----------|--------------|
| sCJD | 110 ( 11 ) | 803 ( 80 ) | 97 ( 10 ) | 1010 ( 100 ) |
| dCJD | 31 ( 41 )  | 31 ( 41 )  | 13 ( 17 ) | 75 ( 100 )   |
| fCJD | 29 ( 17 )  | 135 ( 81 ) | 3 ( 2 )   | 167 ( 100 )  |
| GSS  | 2 ( 5 )    | 40 ( 93 )  | 1 ( 2 )   | 43 ( 100 )   |
| FFI  | 3          |            |           |              |

未確定の者は除外している

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

fCJD: 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。

ほぼ確実例: 病理所見がない症例で, 進行性痴呆を示し, 脳波でPSDを認める。更に, ミオクロームス, 錐体路/錐体外路障害, 小脳症状/視覚異常, 無動・無言状態のうち2項目以上示す。

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く。

fCJD, GSS, FFI

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出し, プリオン蛋白遺伝子変異を有する。

ほぼ確実例: 病理所見はないが, プリオン蛋白遺伝子変異を認め, 臨床所見が矛盾しない。

疑い例: 病理所見がなく, プリオン蛋白遺伝子変異も証明されていないが, 遺伝性プリオン病を示唆する臨床所見と家族歴がある。

表 8. 病態別剖検率

|              | 死亡者数 | 剖検実施者数 | 剖検実施率(%) |
|--------------|------|--------|----------|
| 孤発性CJD       | 799  | 130    | 16       |
| 変異型CJD       | 1    | 1      | 100      |
| 硬膜移植歴を有するCJD | 69   | 29     | 42       |
| 家族性CJD       | 116  | 33     | 28       |
| GSS          | 22   | 3      | 14       |
| FFI          | 3    | 3      | 100      |
| 分類未定のCJD     | 1    | 0      |          |
| 合計           | 1011 | 199    | 20       |

剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や、生検によって確実例となった例があるため、表7の結果とは一致しない。

表 9. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植のもととなった病態

| 病態(疾患)  | 人数 ( % )    |
|---------|-------------|
| 脳腫瘍     | 61 ( 44 )   |
| 脳出血     | 22 ( 16 )   |
| 未破裂動脈瘤  | 9 ( 7 )     |
| 脳血腫     | 6 ( 4 )     |
| 奇形      | 7 ( 5 )     |
| 事故      | 6 ( 4 )     |
| 顔面痙攣    | 19 ( 14 )   |
| 三叉神経痛   | 7 ( 5 )     |
| 後縦靭帯骨化症 | 1 ( 1 )     |
| 計       | 138 ( 100 ) |

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表 10. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植年と移植から発病までの期間

| 移植年  | 移植から発病までの期間(年) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  | 合計 |     |    |
|------|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|--|--|--|--|----|-----|----|
|      | 1-10           | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 不詳 |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     |    |
| 1975 |                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  | 1  | 1   |    |
| 76   |                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 2  |
| 77   |                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 2  |
| 78   |                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 2  |
| 79   |                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 2  |
| 1980 |                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 2  |
| 81   | 1              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 3  |
| 82   | 4              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 8  |
| 83   | 6              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 14 |
| 84   | 12             | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 25 |
| 85   | 12             | 1  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 23 |
| 86   | 10             | 1  | 2  | 3  | 2  | 4  | 4  | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    | 30  |    |
| 87   | 8              | 2  | 1  | 3  | 1  |    | 2  |    | 2  |    | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    | 20  |    |
| 88   | 1              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 3  |
| 89   | 2              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 2  |
| 1990 |                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     |    |
| 91   | 1              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 1  |
| 92   |                |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     |    |
| 93   | 1              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  |    |     | 2  |
| 合計   | 58             | 6  | 4  | 17 | 12 | 9  | 9  | 4  | 4  | 3  | 1  | 3  | 5  |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |  |  |  | 1  | 138 |    |

硬膜移植日が確定していないため、移植から発病までの期間が確定していない者がいる



図1. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 133 人の発病年の分布

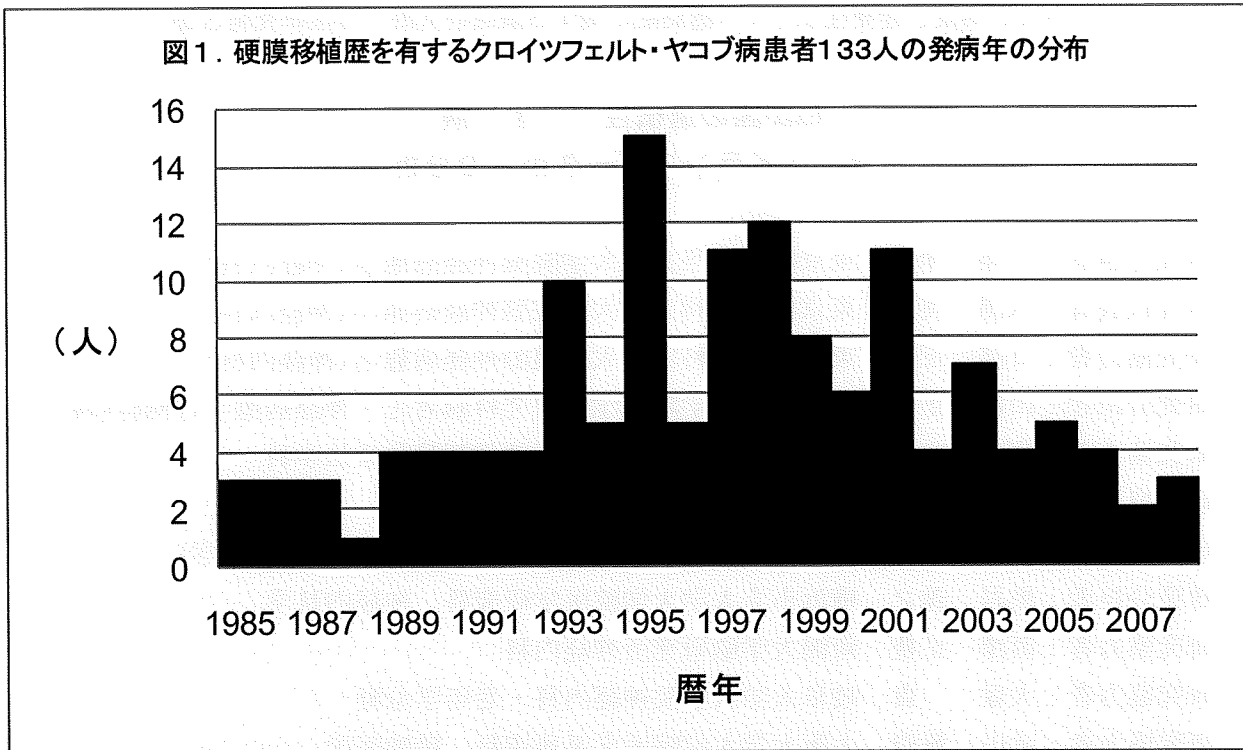
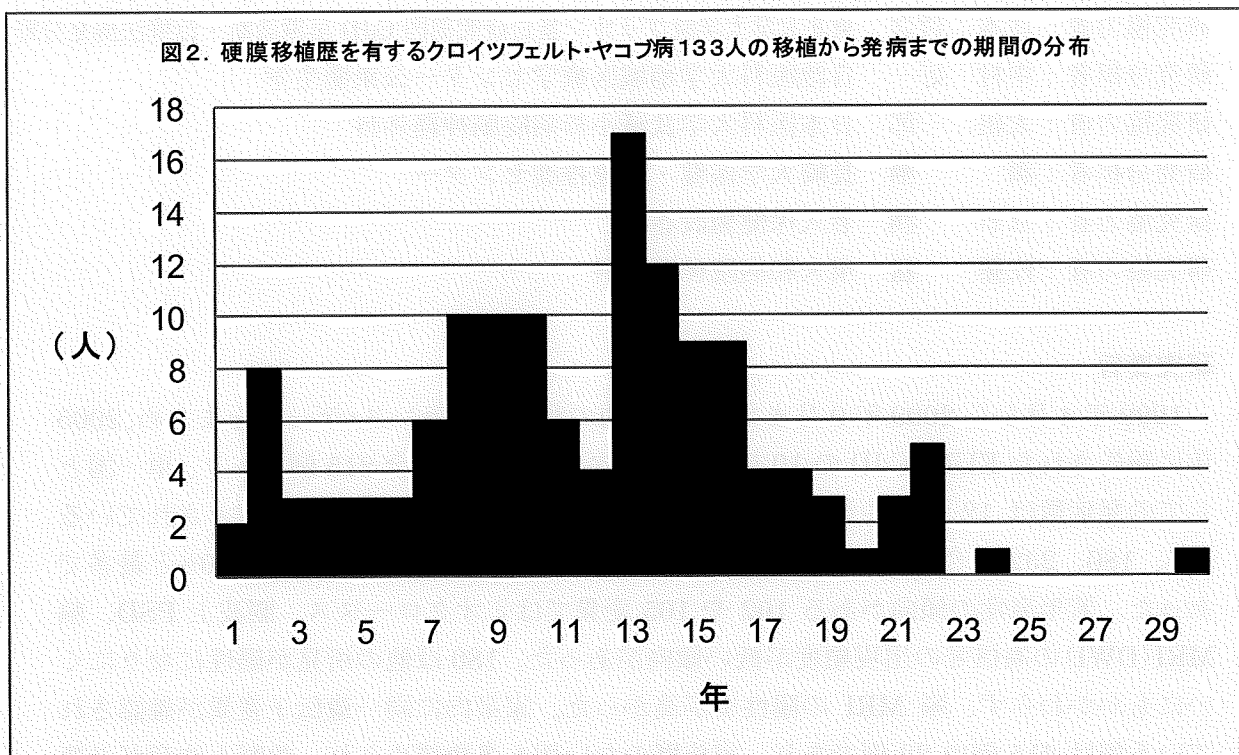


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 133 人の移植から発病までの期間の分布



## わが国の遺伝性プリオン病 —サーベイランスデータからの分析—

|        |       |                                    |
|--------|-------|------------------------------------|
| 研究分担者： | 三條 伸夫 | 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)            |
| 研究代表者： | 水澤 英洋 | 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)            |
| 研究協力者： | 日詰 正樹 | 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)            |
| 研究分担者： | 山田 正仁 | 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科)       |
| 研究協力者： | 森若 文雄 | 北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科               |
| 研究協力者： | 志賀 裕正 | あおば脳神経外科病院神経内科                     |
| 研究分担者： | 村山 繁雄 | 東京都老人総合研究所高齢者脳ケノム(神経病理学)           |
| 研究分担者： | 黒岩 義之 | 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学               |
| 研究協力者： | 西澤 正豊 | 新潟大学脳研究所神経内科                       |
| 研究協力者： | 犬塚 貴  | 岐阜大学大学院神経内科・老年学分野                  |
| 研究協力者： | 武田 雅俊 | 大阪大学大学院医学系研究科 精神医学                 |
| 研究協力者： | 阿部 康二 | 岡山大学大学院神経内科学                       |
| 研究協力者： | 坂井 健二 | 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科)       |
| 研究協力者： | 村井 弘之 | 飯塚病院神経内科                           |
| 研究協力者： | 北本 哲之 | 東北大学大学院プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野 |
| 研究分担者： | 中村 好一 | 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学               |
| 研究協力者： | 太組 一郎 | 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科                  |
| 研究分担者： | 調 漸   | 長崎大学保健・医療推進センター                    |
| 研究協力者： | 立石 潤  | 老人保健施設春風                           |
| 研究協力者： | 佐藤 猛  | 東大和病院神経内科                          |

### 研究要旨

1999年4月から2009年9月までの10年間のサーベイランス・データをまとめ、2005年に報告されたEUROCJDの10年間のデータと比較した。全215例であり、単一国としての発症数は12ヶ国中最多であった。我が国特有の遺伝性プリオン病とされている105、180、232の合計で125例と半数以上を占めており、特に180は約40%と最多であった。若年発症の傾向がある102や105変異ではミオクローヌス、脳波上PSD、脳MRI(DWI)の高信号の出現頻度が低い傾向があった。180は他の所見が陽性になりにくいにもかかわらず、脳MRIの陽性率が高かった。家系内に同一遺伝子変異が確認されている例は215例中22例であり、家族歴のない例も多数認められ、診断上注意が必要であると思われた。

## A. 研究目的

我が国の遺伝性プリオン病は欧米のものと比較すると、遺伝子変異の種類による頻度が異なっていることが知られている。1999年4月より続けられている我が国のサーベイランスが今年度で10年となることより、すでに報告されている1993年から10年間のEUROCJDプロジェクトにおける遺伝性プリオン病に関するデータとの比較を行い、各変異ごとの頻度と特徴を解析した。

## B. 研究方法

[対象] 1999年4月から2009年12月までのCJDサーベイランス委員会において検討され、プリオン病と判定された患者のうち遺伝子異常が確認された全ての症例。

[方法] サーベイランスのデータより、遺伝子変異、平均発症年齢、平均罹病期間、無動正無言になるまでの期間、ミオクロームスの有無、脳波上のPSDの有無、MRI上の高信号の有無、髄液14-3-3蛋白陽性(旧測定法による)の有無を検討した。罹病期間は長期生存例を集計データに反映させるため、生存例に関しては生存確認日までを罹病期間として集計した。

## C. 研究結果

プリオン病と判定された1323例のうち遺伝性プリオン病と診断されたのは215例であった。EUROCJD各国と比較すると、単独国での発症例は最多で2番目に多いイタリアのほぼ2倍であった。総プリオン患者数においてもわが国は最多であり、家族性プリオン病の割合が比較的多い傾向が認められた(表1)。各遺伝子変異患者数はcodon102(GSS): 37例、codon105(GSS): 5例、codon178(CJD, FFI): 4例、codon180(CJD): 88例、codon200(CJD): 36例、codon203(CJD): 2例、codon208(CJD): 1例、codon232(CJD): 32例、codon180+232: 1例、insertion: 3例、

その他6例であり、わが国に特徴的とされているcodon105、codon180、codon232を合計すると半数以上あった(図1)。EUROCJD総計や各国と比較した場合でも、各変異の頻度が異なっていた(図2)。EUROCJD各国別の頻度を見ると各変異の患者数にばらつきがあり、必ずしもわが国のみが特異な分布をしているとは言い難かった(図3)。平均発症年齢、平均罹病期間、無動性無言になるまでの期間、調査票から確認できた範囲での集計では、ミオクロームスの出現率、脳波上のPSDの出現率、MRI(DWI)の高信号の出現率は表1のような結果であった。髄液中の14-3-3蛋白の陽性率は古い測定方法によるデータのみであったためデータの集計が不十分であった。

## D. 考察

集計データ全体から特徴的であったこととして、わが国特有とされているcodon105、232、180を合計すると125例と半数以上であった。このうちcodon180は約40%と最多であった。これらの変異に関してわが国以外からの報告はcodon105が2家系(カナダ、アメリカ)、codon180が1家系(フランス)、codon232が2家系(ポーランド、韓国)であった。わが国のcodon105変異は全てP105L型であり、変異は全て129遺伝子多型がMVであった。興味深いことに全ての確認された全ての患者でP105L変異はV(バリン)のアレル側に認められていた。カナダの家系ではP105Tの変異であり、M(メチオニン)のアレル側に変異があり、13歳~40歳代とわが国の105変異例より若年発症の傾向を認めていた。アメリカの家系ではP105Sであり、V側に変異を認め、発症年齢は30歳代から50歳代とわが国と似ていた。若年発症としてcodon105、102、178、200などがあり、臨床的に特徴を有していると思われたのは最も緩徐に進行すると思われるcodon105で平均罹病期間が10年以上であり、次がcodon102

であった。また、それらの変異ではミオクロームス、PSD、MRI (DWI) 上の高信号の出現率が低い傾向が認められた。一方、ミオクロームスや PSD の出現率は高くはないにも関わらず codon180 では MRI (DWI) の高信号が 100%であり、罹病期間は特に長くはなかった。逆に codon105 や 178 では MRI (DWI) の高信号の認められた症例がなかった。

家族歴に関しては、EUROCJD の報告でも全遺伝性プリオン病の 47%で家族歴を認めないと報告されており、比較的例数の多い V210I では 90%で家族歴が認められないとされており、家族歴のないプリオン病は必ずしも希ではないことは世界的に認められる現象であると思われた。わが国のサーベイランスでは認知症や神経疾患の異常が家系内にいる例は、102、105、200 など、変異により 80%近いものもあるが、家族歴が全く確認できない例もまれではない(表 2)。同一家系内で同じ遺伝子変異が確認できた例はわずかに 22 例(10.2%)であった。

## E. 結論

10 年間のサーベイランス・データを欧米のものと比較したところ、わが国の遺伝性プリオン病の総数は 215 例であり、単一国としての発症数は 12 ヶ国中最多であった。我が国特有の遺伝性プリオン病とされている 105、180、232 の合計で 125 例と半数以上を占めており、180 が最多で約 40%を占めていた。若年発症の傾向がある変異例ではミオクロームス、脳波上 PSD、脳 MRI (DWI) の高信号の出現頻度が低い傾向があった。家系内に同一遺伝子変異が確認されている例は 22 例であり、家族歴のない例も多数認められた。

## G. 研究発表(2009/4/1~2010/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) 三條伸夫, 水澤英洋. プリオン病・遅発性ウイルス感染症. 神経疾患最新の治療 pp132-137, 小林祥泰 水澤英洋編. 南江

堂

- 2) 三條伸夫, 水澤英洋. 消毒・滅菌法. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 水澤英洋編. 金原出版 2009 (in press)
- 3) 三條伸夫. 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 水澤英洋編. 金原出版 2009 (in press)
- 4) 三條伸夫, 佐々木真理, 水澤英洋. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班プリオン病画像小委員会. 脳外科手術による CJD リスク保因可能性者事例の経過と注意すべきプリオン病画像診断のポイント. CI 研究 2010 (in press)

## 2. 学会発表

- 1) 坂井健二, 野崎一朗, 浜口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚貴, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調漸, 太組一郎, 山田正仁. わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況: 最近 10 年間のサーベイランスデータ. Prion Symposium 2009. 宮城, 2009.8.29-30
- 2) Sanjo N, Shiga Y, Sato T, Yuasa T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. MRI evidence of early cerebellar involvement in dura mater graft-associated Creutzfeldt- Jakob disease. Prion 2009, Chalkidiki, Greece, 2009.9.23-25

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1 各国別遺伝性プリオン病患者数

|             | 総プリオン患者数 | 遺伝性プリオン患者数  |
|-------------|----------|-------------|
| オーストラリア     | 215      | 22 (10.2%)  |
| オーストリア      | 90       | 13 (14.4%)  |
| カナダ         | 189      | 16 (8.5%)   |
| フランス        | 938      | 84 (9.0%)   |
| ドイツ         | 900      | 68 (7.6%)   |
| イタリア        | 662      | 115 (17.4%) |
| オランダ        | 142      | 3 (2.1%)    |
| スロバキア       | 59       | 41 (69.5%)  |
| スペイン        | 429      | 44 (10.3%)  |
| スイス         | 85       | 1 (1.2%)    |
| 英国          | 732      | 48 (6.6%)   |
| EUROCD参加国全体 | 4,441    | 455 (10.2%) |
| 日本          | 1,323    | 215 (16.3%) |

Kovácsら(2005)

図1 わが国の遺伝性プリオン病

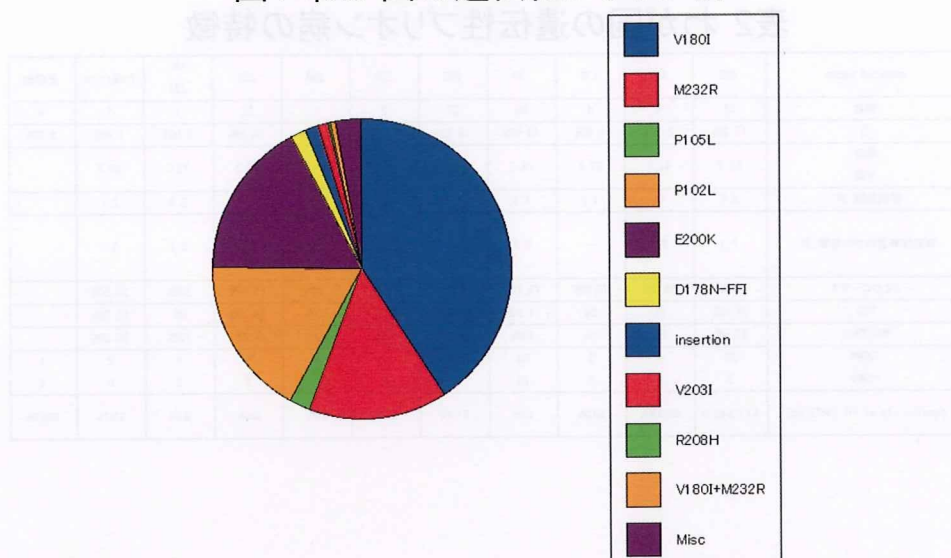


図2 遺伝性プリオン病  
—欧米との比較—

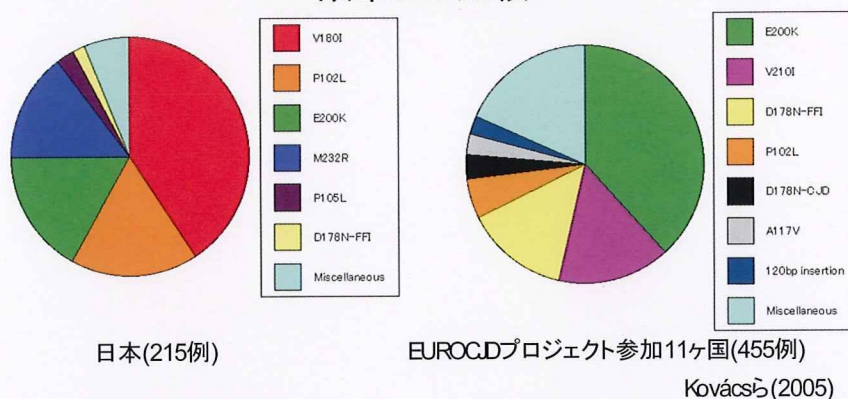




図3 各国の遺伝性プリオン病

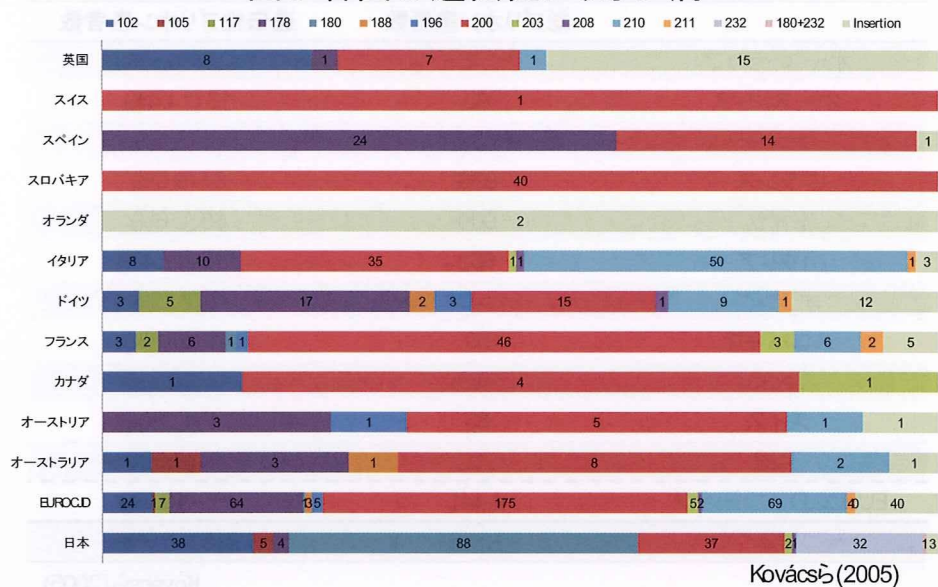


表2 わが国の遺伝性プリオン病の特徴

| mutated codon               | 102         | 105     | 178    | 180    | 200    | 203   | 208   | 232    | 180<br>232 | Insertion | その他    |
|-----------------------------|-------------|---------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|------------|-----------|--------|
| 例数                          | 38          | 5       | 4      | 88     | 37     | 2     | 1     | 32     | 1          | 3         | 6      |
| %                           | 17.20%      | 2.30%   | 1.90%  | 40.90% | 16.70% | 0.90% | 0.50% | 14.90% | 0.50%      | 1.40%     | 2.60%  |
| 発症<br>年齢                    | 53.7        | 41.0    | 57.8   | 76.3   | 58.4   | 73.0  | 74.0  | 65.0   | 73.0       | 49.7      |        |
| 罹患期間(月)                     | 4.5         | 11      | 1.2    | 1.9    | 1.1    | 0.8   | 2.8   | 1.7    | 2.3        | 2.1       |        |
| 無動性無言までの期間(月)               | 2.3         | 9.4     | —      | 0.8    | 0.3    | 0.4   | 0.3   | 0.5    | 0.1        | 0.7       |        |
| ミオクローヌス                     | 31.40%      | 20.00%  | 75.00% | 48.10% | 88.60% | 100%  | 100%  | 86.70% | 100%       | 33.30%    |        |
| PSD                         | 22.60%      | 0%      | 0%     | 11.60% | 91.70% | 100%  | 100%  | 64.50% | 0%         | 66.70%    |        |
| MR1 (DWI)                   | 37.50%      | 0%      | 0%     | 100%   | 93.80% | 100%  | 100%  | 86.20% | 100%       | 50.00%    |        |
| 129MM                       | 28          | 0       | 3      | 65     | 34     | 2     | 1     | 29     | 1          | 2         | 1      |
| 129MV                       | 3           | 4       | 1      | 20     | 0      | 0     | 0     | 2      | 0          | 0         | 0      |
| possibility of FH (defined) | 57.1(84.2)% | 60(80)% | 50.0%  | 6.8%   | 51.4%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%   | 0.0%       | 33.3%     | 100.0% |



## CJD サーベイランスにおける高齢発症プリオン病の検討

|        |       |                                    |
|--------|-------|------------------------------------|
| 研究分担者: | 山田 正仁 | 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科)       |
| 研究協力者: | 坂井 健二 | 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科)       |
| 研究協力者: | 野崎 一朗 | 公立能登総合病院神経内科                       |
| 研究協力者: | 浜口 毅  | 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科)       |
| 研究協力者: | 森若 文雄 | 北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科               |
| 研究協力者: | 志賀 裕正 | あおば脳神経外科病院神経内科                     |
| 研究分担者: | 三條 伸夫 | 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)           |
| 研究分担者: | 村山 繁雄 | 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理研究チーム・神経病理     |
| 研究分担者: | 黒岩 義之 | 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学               |
| 研究協力者: | 西澤 正豊 | 新潟大学脳研究所神経内科                       |
| 研究協力者: | 犬塚 貴  | 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野            |
| 研究協力者: | 武田 雅俊 | 大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室               |
| 研究協力者: | 阿部 康二 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学             |
| 研究協力者: | 村井 弘之 | 飯塚病院神経内科                           |
| 研究協力者: | 北本 哲之 | 東北大学大学院プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野 |
| 研究分担者: | 中村 好一 | 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学                |
| 研究協力者: | 太組 一朗 | 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科                  |
| 研究分担者: | 調 漸   | 長崎大学保健・医療推進センター                    |
| 研究協力者: | 原田 雅史 | 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野         |
| 研究協力者: | 立石 潤  | 老人保健施設春風                           |
| 研究協力者: | 佐藤 猛  | 東大和病院神経内科                          |
| 研究代表者: | 水澤 英洋 | 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)           |

### 研究要旨

プリオン病高齢発症例の特徴を明らかにする。1999年4月から2009年9月までにプリオン病とされた症例について、罹患率、80歳以上症例の内訳などを検討した。1323例がプリオン病と判定され、70歳以上で罹患率の上昇傾向がみられた。80歳以上群は133例(10%)で、孤発性CJD(sCJD) 104例(78.2%)、遺伝性プリオン病 28例(21.1%)、硬膜移植後CJD 1例(0.7%)で、79歳以下群と分布に有意差がみられた。sCJDのPSDや髄液14-3-3蛋白、MRI高信号の陽性率に有意差はなかった。80歳以上群では全臨床経過や無動性無言までの期間が有意に短く、認知症、錐体外路症状、小脳症状、精神症状の出現が有意に早かった。遺伝性プリオン病は80歳以上群ではV180I変異とM232R変異が認められるのみだった。80歳以上で発症したsCJDは比較的典型的なCJDの臨床経過をとることが多い。

## A. 研究目的

認知症は高齢者に頻度の高い症状であり、プリオン病の高齢発症例はアルツハイマー病他の認知症性疾患との鑑別が問題となる。CJD サーベイランスにおけるプリオン病高齢発症例の特徴を明らかにする。

## B. 研究方法

1999年4月から2009年9月までに「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会による検討の結果、プリオン病と判定された症例について、年齢階層別の罹患率を検討した。そして、80歳以上の症例について、その内訳、発症状況などを79歳以下で発症した症例と比較検討した。

### (倫理面への配慮)

金沢大学・医の倫理審査委員会の審査・承認を受けた。サーベイランスの実施に際しては、各主治医が患者(家族)から文書で同意を得た後に行った。

## C. 研究成果

1323例がプリオン病と判定された。年齢別の罹患率は年齢とともに上昇し、70歳代にてピークとなり、80歳以上にて減少した。発症年代別の罹患率では、70歳以上において近年上昇している傾向が認められた。80歳以上の症例は133例(10%)であった。80歳以上群は、病型別では孤発性CJD(sCJD)104例(78.2%)、遺伝性プリオン病28例(21.1%)、硬膜移植後CJD(dCJD)1例(0.7%)で、変異型CJD(vCJD)と分類不能CJDはなく、79歳以下群と病型の分布に有意差が認められた。sCJDのみを対象とした検討において、男女比について両群に有意差はなかった。プリオン蛋白遺伝子コドン129多型は52例で検索されており、MM51例、MV1例であり、79歳以下群と有意差はなかった。脳波上のPSDや脳脊髄液14-3-3蛋白、MRI高信号の陽性

率は2群間に有意な差はなかった。全臨床経過および無動性無言に至るまでの期間は80歳以上群で有意に短かった。症状については小脳症状や視覚異常の頻度が80歳以上群で有意に低かった。症状の出現時期については、認知症、錐体外路症状、小脳症状、精神症状の出現が80歳以上群で有意に早く、ミオクローヌス、錐体路症状、視覚異常では両群に差はなかった。遺伝性プリオン病の変異別頻度は80歳以上群ではV180I変異とM232R変異が認められるのみで、79歳以下群と変異の分布に有意差を認めた。

## D. 考察

英国やフランスでは、プリオン病の罹患率は年齢とともに上昇し、70歳代でピークとなり、80歳以上にて減少すること<sup>1),2)</sup>、欧州各国で70歳以上のsCJDの罹患率や死亡者数が近年徐々に増加していることが報告されており<sup>1),2),3)</sup>、わが国でも同様の現象が確認された。増加の原因については疾患の認識度の上昇によるとする考察があるが<sup>3)</sup>、明確な理由は不明である。

遺伝性プリオン病では欧州からの報告では、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)や家族性致死性不眠症(FFI)はE200K変異やV210I変異といった家族性CJDよりも発症年齢が若いと報告されており<sup>4)</sup>、わが国では高齢発症例ではGSSやFFIはなく、V180I変異やM232R変異のみが確認された。

## E. 結論

年齢階層別の罹患率で、70歳以上において、近年における罹患率上昇の傾向が認められた。80歳以上群では、79歳以下群と比較して病型別の分布に有意な差が認められ、dCJDは1例(0.7%)のみであった。80歳以上発症のsCJDでは、79歳以下の群と比較して有意に症状の出現が早く、臨床経過が短かった。80歳以上で発症したsCJDは比較的典型的なCJDの臨床経過をとることが多く、他の認知

症性疾患との鑑別は困難ではない場合が多いと考えられた。遺伝性プリオン病の変異別頻度は、80歳以上群と79歳以下群で頻度が著しく異なっていた。

#### [参考文献]

- 1) Knight R. Creutzfeldt-Jakob disease: a rare cause of dementia in elderly persons. *Clin Infect Dis* 43: 340-346, 2006
- 2) Brandel JP, Salomon D, Hauw JJ, Haïk S, Alperovitch A. Creutzfeldt-Jakob disease in patients before and after 80 years of age. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 6: 219-224, 2008
- 3) Van Everbroeck B, Michotte A, Sciot R, Godfraind C, Deprez M, Quoilin S, Martin JJ, Cras P. Increased incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the age groups between 70 and 90 years in Belgium. *Eur J Epidemiol* 21: 443-447, 2006
- 4) Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Dujin C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Zerr I, Kretzschmar HA, de Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 118: 166-174, 2005
- 5) 北本哲之, 山田正仁. <シンポジウム 11>プリオン病の最新トピックス オーバービュー. *臨床神経* 49: 935, 2009
- 6) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病. *精神科治療学* 24: 1345-1350, 2009
- 7) 篠原もえ子, 野崎一朗, 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病. *化学療法領域* 25: 81-90, 2009
- 8) 山田正仁, 野崎一朗, 浜口 毅, 篠原もえ子, 北本哲之, 中村好一, 佐藤 猛, 水澤英洋. <シンポジウム 11>プリオン病の最新トピックス プリオン病サーベイランスの現状と成果. *臨床神経* 49: 939-942, 2009
- 9) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures. *Neuropathology* 29: 625-631, 2009
- 10) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008. *Emerg Inf Dis* 15: 265-271, 2009
- 11) Shinde A, Kunieda T, Kinoshita Y, Wate R, Nakano S, Ito H, Yamada M, Kitamoto T, Nakamura Y, Matsumoto S, Kusaka H. The first Japanese patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). *Neuropathology* 29: 713-719, 2009
- 12) Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology* 29: 609-618, 2009

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M.

- 9) 山田正仁. プリオン病: 感染予防と治療法開発. 神経治療学 26: 767-772, 2009
- 10) 山田正仁. PrP 遺伝子. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨(編)医学大辞典 第2版. 医学書院, 東京, pp2297, 2009
- 11) 山田正仁. プリオン. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨(編)医学大辞典 第2版. 医学書院, 東京, pp2475, 2009
- 12) 山田正仁. プリオン病. 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨(編)医学大辞典 第2版. 医学書院, 東京, pp2475-2476, 2009
- 13) 山田正仁. プリオン病. 浦上克哉(編), 大内尉義(監) 老年医学の基礎と臨床 II 認知症学とマネジメント. ワールドプランニング, 東京, pp141-150, 2009
- 14) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病. 小川 聡(編)内科学書 改訂第7版(全7冊) 第6巻 血液・造血期疾患、神経疾患(部門編集: 小澤敬也, 祖父江元). 中山書店, 東京, pp272-276, 2009

## 2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Shiga Y, Sato T, Yuasa T, Nakamura K, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. MRI evidence of early cerebellar involvement in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jacob disease. Prion 2009. Thessaloniki, 2009.9.23-25
- 2) Shiga Y, Nakamura Y, Hisanaga K, Yamada M, Mizusawa H. Potential risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. The 61st Annual Meeting of American Academy of Neurology. Seattle, 2009.4.25-5.5
- 3) Yamada M, Nakamura Y. CJD Surveillance in Japan. European CJD Surveillance Network. Stockholm, 2009.6.4-5
- 4) 坂井健二, 野崎一朗, 浜口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 立石 潤, 調 漸, 太組一朗, 山田正仁. わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況: 最近10年間のサーベイランスデータ. 2009年プリオン研究会. 蔵王, 2009.8.29-30
- 5) 中村好一, 定金敦子, 名越 究, 山田正仁, 水澤英洋: わが国におけるプリオン病の現状. 第19回日本疫学会学術総会. 金沢. 2009.1.23-24
- 6) 野崎一朗, 浜口 毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 水澤英洋, 佐藤 猛, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚 貴, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 太組一朗, 調 漸, 立石 潤, 山田正仁. プリオン病若年発症例の検討. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 2009.5.20-22
- 7) 山田正仁, 野崎一朗, 浜口 毅, 篠原もえ子, 北本哲之, 中村好一, 佐藤 猛, 水澤英洋. <プリオン病の最新トピックス> プリオン病サーベイランスの現状と成果. 第50回日本神経学会総会. 仙台, 2009.5.20-22
- 8) 山田正仁. <シンポジウム 神経アミロイドーシスの病態解析と新たな治療法の開発> プリオン病—感染予防と治療法開発—. 第27回日本神経治療学会総会. 熊本, 2009.6.11-12

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 中枢神経非腫瘍性病変における診断目的バイオプシー手術の適応検討 —CJD サーベイランス結果からの検証—

研究協力者：太組 一郎 日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科

### 研究要旨

脳神経外科領域におけるプリオン病 2 次感染対策では脳神経外科手術後に CJD 診断されるものが問題である。これに関連して予めプリオン病が予測される患者の中枢神経バイオプシー症例(対象症例)の実態を明らかにすることを目標としたパイロットスタディを行った。本年度の研究では対象患者の多くの症例で主治医は CJD 診断を予め想定している実態が予測された。対象症例では、個別に事前の手術適応検討を行う必要があることが予測された。

### A. 研究目的

国内におけるプリオン病 2 次感染対策は、難治水澤班研究成果のひとつである「プリオン病感染予防ガイドライン(2008 年版)」によって専門委員会等により策定されたプリオン病 2 次感染対策が周知されるなど対策がとられている。また、同研究班内に設置されている CJD サーベイランス委員会は従前より良好に機能しているが、2 次感染対策の側面からも個々の症例が詳細に検討されている。

脳神経外科領域に焦点をあてると、術後 CJD 診断される症例が問題となる。判明したものについては全例追跡調査が行われているが、いかにして術後 CJD 診断がなされる症例数を遡減させるかが今後ひとつの継続的課題である。本研究ではこの目的を達するために本疾患に係る脳バイオプシー手術の実態を調査した。

### B. 研究方法

今回はパイロットスタディとして、過去 4 回分の CJD サーベイランス調査対象となった調査票『クロイツフェルド・ヤコブ病および類縁疾患サーベイランス調査票』から中枢

神経バイオプシー手術が行われたものを抽出し、調査票分析および担当委員に対する聞き取りにより調査した。

### (倫理面への配慮)

対象となる個人が特定されることはないが、公表には十分配慮する必要がある。

### C. 研究結果

対象症例は新規症例 458 症例、追加情報のべ 158 症例であった。

中枢神経バイオプシーが行われたのは 5 症例であった。この内訳は

1. 主治医が CJD を疑い或は予測してバイオプシーを行ったと考えられるもの 3 症例 (主治医が CJD を疑ったにも関わらず専門家との協議の結果術前 CJD 診断が否定され、やむを得ずバイオプシーに至った 1 症例を含む)
2. CJD 診断否定目的 1 症例
3. CJD 診断困難—鑑別診断目的 1 症例  
この 5 症例とは別に、CJD を術前鑑別診断としてバイオプシーを計画され予め病理検索の照会が CJD サーベイランス委員



宛にあった時点で CJD 要調査症例が判明し、調査を行い、バイオプシーに至らなかったものが 1 症例存在した。なお全例において、術前画像診断で脳腫瘍等を想起させる占拠性病変は指摘されていないようであった。

#### D. 考察

今年度の研究では、CJD サーベイランス対象となる患者(以下、対象患者)が中枢神経バイオプシーを行われる場合、その多くの症例で主治医は CJD 診断を予め想定している実態が予測された。対象患者において CJD 二次感染予防を講じるためには「プリオン病感染予防ガイドライン(2008 年版)」に従った処置方法を講じる必要があるが、①当該ガイドラインにも明記されているように、将来明らかとなる科学的知見(註；難治北本班における『プリオン病 2 次感染に対する現実的滅菌法の開発研究』の成果によるところが大きい)によっては改訂の必要性が生じること②ガイドライン公表から徹底までに一定の時間を要すること、などから、現時点においても対象患者に対するハイリスク手技やその他の手技等は慎重に進められることが望ましいと考えられる。

以上の理由から、対象患者における診断目的バイオプシーについては専門家集団によってその必要性が事前に個々の症例において検討されるべきであろう。個々の事前検討を有効に行うためには、CJD サーベイランス委員会とともに平成 21 年度に難治水澤班に新たに設置された『CJD インシデント委員会』との有機的な情報共有により、今後の方策を検討することが重要であると考えられた。また、バイオプシー手術を実施するのは殆どの場合脳神経外科医であることから、脳神経外科領域においても対象患者手術前に事前検討を行うことの必要性を周知する必要性が指摘された。

次年度の調査ではこの実態予測を明らかにするために、さらに調査対象症例数を増や

すこと及び海外二次感染対策動向調査を行う予定である。脳神経外科領域研究者に対してもこの情報を共有すべく学会発表等を行う。

#### E. 結論

CJD サーベイランス対象となる患者が中枢神経バイオプシーを行われる場合、専門家による事前検討が重要であることが予測された。今後調査対象数を増やすことにより、この実態を明らかにする必要があると考えられた。

#### F. 健康危機情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 児玉南海雄, 太組一朗. プリオン病感染予防ガイドライン(2008 年版), p11-13, p84-91

##### 2. 学会発表

1) 坂井健二, 野崎一朗, 浜口毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 犬塚貴, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 立石潤, 調漸, 太組一朗, 山田正仁. わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況: 最近 10 年間のサーベイランスデータプリオンシンポジウム 2009. 2009.8.29, 蔵王 宮城

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし